

**JP07-330726A**

**Abstract**

**INDOLE DERIVATIVE**

(JP07330726)

**PURPOSE:** To obtain a new indole derivative useful as a therapeutic agent for dysuria, having selective suppressing actions on urethral muscular contraction and hardly affecting the blood pressure without causing strong hypotensive actions or orthostatic hypotension.

**CONSTITUTION:** This compound of the formula (R is an aliphatic acyl, a hydroxyalkyl, an aliphatic acyloxyalkyl, a lower alkyl having a lower alkoxy, carboxy, a lower alkoxy-carbonyl or a mono- or a dilower alkyl-substituted carbamoyl; R(sup 1) and R(sup 2) are each H or a lower alkyl, with the proviso that, when R is an aliphatic acyl) or its salt, both R(sup 1) and R(sup 2) are H and R(sup 3) is a lower alkyl which may have one or more halogens as substituent groups e.g. 1-(3-hydroxypropyl)-5-[2-[2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethylamino]propyl]indole-carboxamide.

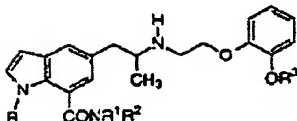
**COPYRIGHT:** (C)1995,JPO

Priority Details : 1994JP-0143904 19940601

Inventor(s) : YAMAGISHI RYOICHI; KITAZAWA MAKIO; OKAZAKI KOSUKE;  
OZAWA MOTOHIRO; SAKA MASAOKI; YAZAKI TOSHIKAZU

Patent Assignee : KISSEI PHARMACEUTICAL

Orig. Patent Assignee : (A) KISSEI PHARMACEUT CO LTD



**BEST AVAILABLE COPY**

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7-330726

(43) 公開日 平成7年(1995)12月19日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/08		8217-4 C		
// A 6 1 K 31/40	A C X			

審査請求 未請求 請求項の数 8

F D

(全 2 9 頁)

(21) 出願番号 特願平6-143904

(22) 出願日 平成6年(1994)6月1日

(71) 出願人 000104560

キッセイ薬品工業株式会社  
長野県松本市芳野19番48号

(72) 発明者 北澤 牧雄

長野県松本市寿北2丁目2番6号

(72) 発明者 阪 正昭

長野県塩尻市大字広丘高出1486-677 パ  
ルデンス桔梗A-1

(72) 発明者 岡崎 浩輔

長野県南安曇郡穂高町大字柏原1822番地1  
サンビレッジ西穂高D-201

最終頁に続く

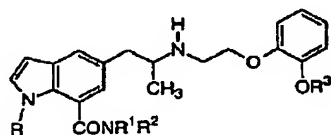
(54) 【発明の名称】 インドール誘導体

(57) 【要約】

【目的】 選択的な尿道筋収縮抑制作用を有し、血圧に対する影響の少ない排尿困難治療剤として有用な新規なインドール誘導体およびその薬理学的に許容される塩を提供する。

【構成】

【化1】



(Rは脂肪族アシル基、アルキル基であり、R¹およびR²は水素、アルキル基、但し、Rが脂肪族アシル基のときはR¹およびR²は水素であり、R³はアルキル基) のインドール誘導体又はその薬理学的に許容される塩。例えば4-

[5- [2- [2- (2-イソプロポキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル] -7- (N-メチルカルバモイル) インドール -1-イル] 酪酸エチルであり、4- [5- [2- [2- (2-イソプロポキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル]

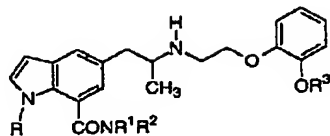
-7- (N-メチルカルバモイル) インドリン -1-イル] 酪酸エチルを蟻酸アンモニウムの存在下、パラジウム炭素で処理することにより製する。

1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式

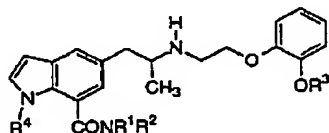
【化 1】



(式中のRは脂肪族アシル基、ヒドロキシアシル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基またはモノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基を有する低級アルキル基、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、但し、Rが脂肪族アシル基である場合は、R¹とR²はともに水素原子であり、R³は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である) で表されるインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 2】 一般式

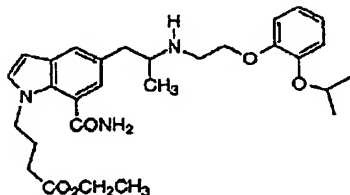
【化 2】



(式中のR⁴は3-エトキシカルボニルプロピル基、4-エトキシカルボニルブチル基または3-ヒドロキプロピル基であり、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、R³は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である) で表される請求項 1 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 3】 式

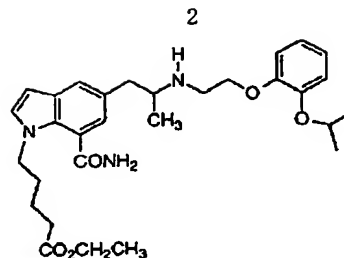
【化 3】



で表される請求項 2 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 4】 式

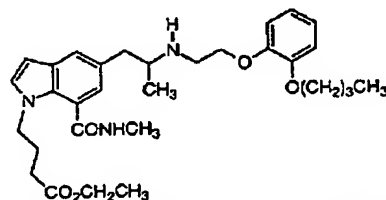
【化 4】



で表される請求項 2 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 5】 式

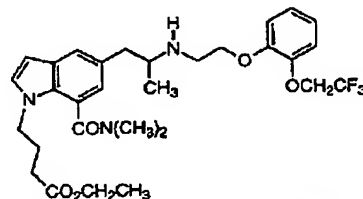
【化 5】



で表される請求項 2 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

20 【請求項 6】 式

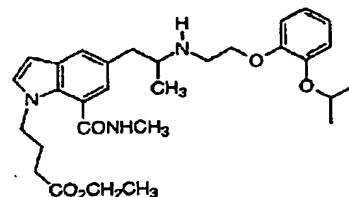
【化 6】



で表される請求項 2 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

30 【請求項 7】 式

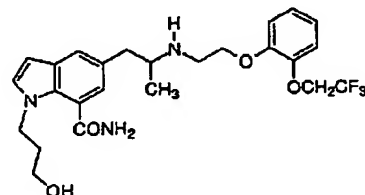
【化 7】



で表される請求項 2 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

40 【請求項 8】 式

【化 8】



で表される請求項 2 記載のインドール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

50 【発明の詳細な説明】

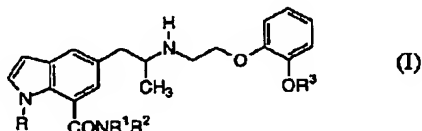
## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は医薬品として有用なインドール誘導体に関するものである。

【0002】さらに詳しく述べれば、本発明は選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することなく尿道内圧を低下させ、排尿困難治療剤として有用な、一般式

## 【0003】

## 【化9】



【0004】（式中のRは脂肪族アシル基、ヒドロキシアシル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基またはモノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基を有する低級アルキル基、R¹およびR²はそれぞれ水素原子または低級アルキル基であり、但し、Rが脂肪族アシル基である場合は、R¹とR²はともに水素原子であり、R³は置換基として1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である）で表されるインドール誘導体またはその薬理学的に許容される塩に関するものである。

## 【0005】

【従来の技術】本発明の前記一般式（I）で表されるインドール誘導体は文献未記載の新規な化合物であり、このような化合物が尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、尿道内圧低下作用を示すことは全く報告されていない。また、尿道内圧低下作用を有する排尿困難治療剤として塩酸プラゾシン（塩酸1-（4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-キナゾリニル）-4-（2-フロイル）ピペラジン）が市販されているが、塩酸プラゾシンは同時に血圧低下作用も有するため、例えば、起立性低血圧等を惹起するという副作用が報告されており、患者、特に老人には慎重な服用が要求される等の使用上の問題点が指摘されている。

【0006】このように、尿道内圧低下作用を主薬効とする排尿困難治療剤は、副作用として強い血圧低下作用を示すため、選択的に尿道平滑筋の収縮を抑制し、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない新しいタイプの排尿困難治療剤の開発が強く囑望されている。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、血圧に対して影響が少なく、強い血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として有用である新規なインドール誘導体を提供することである。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し排尿困難治療剤として有用な化合物を見い出すべく鋭意研究した結果、前記一般式（I）で表されるある種のインドール誘導体が、強力な尿道内圧低下作用を発揮し、さらにまた、血圧低下作用が緩和であるという知見を得、本発明を成すに至った。

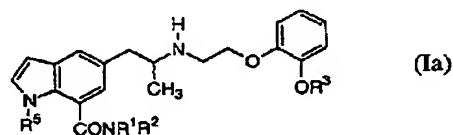
【0009】ここで、本発明の一般式（I）で表される化合物について低級アルキルとは炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルキルを、ヒドロキシアシルとは水酸基を有し、但し、該水酸基はα位以外の位置に存する、炭素数2～6の直鎖状および分枝状のアルキルを、低級アルコキシとは炭素数1～6の直鎖状および分枝状のアルコキシを、脂肪族アシルとは炭素数2～7からなる直鎖状および分枝状のアルキルカルボン酸または炭素数3～7からなる直鎖状および分枝状のアルケニルカルボン酸のアシルを、脂肪族アシルオキシアルキルとは上記脂肪族アシル基で置換された水酸基を有し、但し、該脂肪族アシルオキシ基はα位以外の位置に存する、炭素数4～13のアルキルカルボニルオキシアルキルをそれぞれいう。さらに、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等をそれぞれいう。

【0010】本発明の一般式（I）で表されるインドール誘導体は新規な化合物であり、以下のようにして製造することができる。

【0011】すなわち、本発明の一般式（I）で表される化合物のうち、一般式

## 【0012】

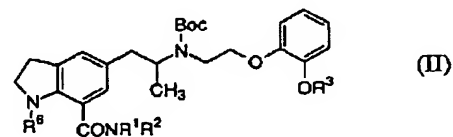
## 【化10】



【0013】（式中のR⁵はヒドロキシアシル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコシカルボニル基またはモノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基を有する低級アルキル基であり、R¹、R²およびR³は前記と同じ意味をもつ）で表される化合物は、一般式

## 【0014】

## 【化11】



【0015】（式中のR⁶は保護基で保護されたヒドロキシアシル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシ

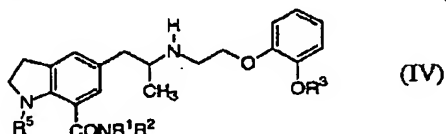
シカルボニル基を有する低級アルキル基であり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、必\*

NHR<sup>7</sup> R<sup>8</sup>

【0017】(式中のR<sup>7</sup>は水素原子または低級アルキル基であり、R<sup>8</sup>は低級アルキル基である)で表されるアミン類と反応させてアミド化した後、さらに必要に応じ、常法に従い水酸基の保護基を除去するか、加水分解した後、トリフルオロ酢酸または濃塩酸等の試薬により得られた化合物のBoc基を除去することにより、一般式

【0018】

【化12】

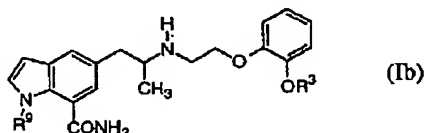


【0019】(式中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>8</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、さらに、蟻酸アンモニウム存在下、パラジウム炭素で処理することにより製造することができる。

【0020】本発明の一般式(I)で表される化合物のうち、一般式

【0021】

【化13】



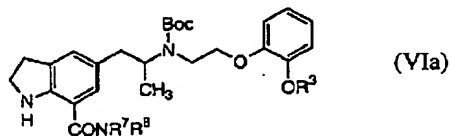
R<sup>10</sup>—A

【0029】(式中のR<sup>10</sup>は保護基で保護されたヒドロキシアルキル基、脂肪族アシルオキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基であり、Aはハロゲン原子、4-ニトロベンゼンスルホンイルオキシ基またはメタンスルホンイルオキシ基である)で表される化合物とを反応させ、必要に応じて、常法に従い、水酸基の保護基を除去するか、常法に従い加水分解し、さらに必要に応じてO-アシル化することにより製造することができる。

【0030】上記製造方法において用いられる前記一般式(VI)で表される化合物のうち、一般式

【0031】

【化16】



R<sup>9</sup>—OH

\*要に応じ、一般式

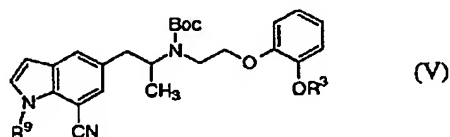
【0016】

(III)

【0022】(式中のR<sup>9</sup>は脂肪族アシル基であり、R<sup>3</sup>は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式

【0023】

【化14】

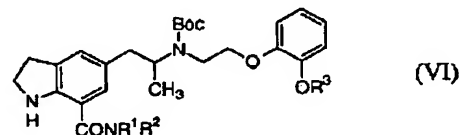


【0024】(式中のR<sup>3</sup>、R<sup>9</sup>およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を濃塩酸で処理することにより製造することができる。

【0025】上記製造方法において用いられる前記一般式(II)で表される化合物は、一般式

【0026】

【化15】



【0027】(式中のR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と、一般式

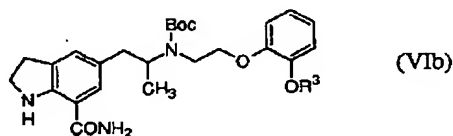
【0028】

(VII)

【0032】(式中のR<sup>3</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、一般式

【0033】

【化17】



【0034】(式中のR<sup>3</sup>およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と、一般式

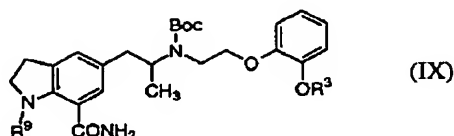
【0035】

(VIII)

【0036】(式中の $R^9$ は前記と同じ意味をもつ)で表されるカルボン酸またはそれらの反応性官能的誘導体とを、必要に応じ、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させ、一般式

【0037】

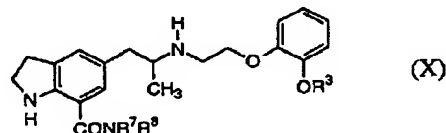
【化18】



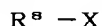
【0038】(式中の $R^3$ ,  $R^9$ およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、次いで、濃塩酸で処理した後、一般式(III)で表されるアミン類と1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させ、一般式

【0039】

【化19】



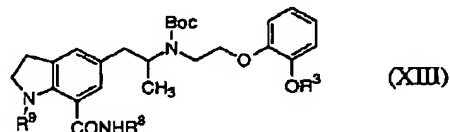
【0040】(式中の $R^3$ ,  $R^7$ および $R^9$ は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、さらに、得られた化合物を、常法に従いBoc化試薬を用いて、Boc化する



【0048】(式中のXは臭素原子または沃素原子であり、 $R^9$ は前記と同じ意味をもつ)で表されるアルキル化剤と反応させた後、例えば、水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムメタノール溶液(40%)のような塩基と処理し、一般式

【0049】

【化22】



【0050】(式中の $R^3$ ,  $R^9$ ,  $R^9$ およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、苛性ソーダ等で処理し脱アシル化することにより製造することができる。

【0051】上記製造方法において用いられる前記一般式(V)で表される化合物は、前記一般式(VIb)で表される化合物を、蟻酸アンモニウムの存在下、パラジ

ことにより製造することができる。

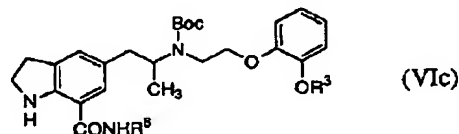
【0041】上記製造方法において、カルボン酸の反応性官能的誘導体としては、酸ハライド、酸無水物、混合酸無水物、活性エステル、活性アミド等を挙げることができる。

【0042】上記製造方法において用いられる前記一般式(VI)で表される化合物のうち、一般式

【0043】

【化20】

10

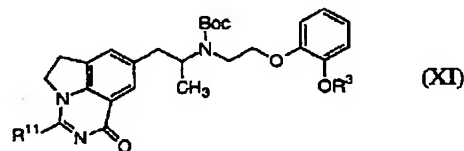


【0044】(式中の $R^3$ ,  $R^9$ およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物は、前記一般式(IX)で表される化合物を、炭酸カリウムの存在下反応させ、閉環させることにより得られる、一般式

【0045】

20

【化21】



【0046】(式中の $R^{11}$ は低級アルキル基であり、 $R^9$ およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、一般式

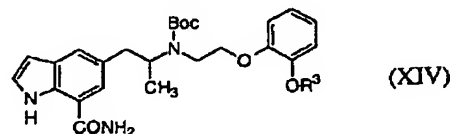
【0047】

(XII)

ウム炭素で処理することにより得られる、一般式

【0052】

【化23】



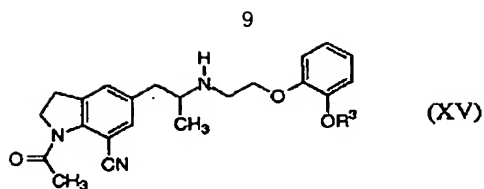
40

【0053】(式中の $R^3$ およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、前記一般式(VIII)で表されるカルボン酸またはそれらの反応性官能的誘導体とを、必要に応じ、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド、1, 1'-カルボニルジイミダゾール、オキシ塩化リンまたは三塩化リン等の縮合剤の存在下反応させることにより製造することができる。上記製造方法において用いられる前記一般式(VIb)で表される化合物は、一般式

【0054】

【化24】

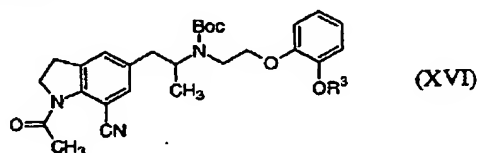
50



【0055】(式中のR³は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を、常法に従い、Boc化試薬を用いてBoc化することにより得られる、一般式

【0056】

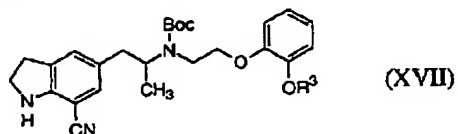
【化25】



【0057】(式中のR³およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得た後、常法に従い、苛性ソーダ等で処理し脱アセチル化して、一般式

【0058】

【化26】

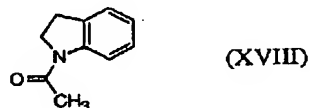


【0059】(式中のR³およびBocは前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、次いで、苛性ソーダ存在下、過酸化水素で処理することにより製造することができる。

【0060】上記製造方法において用いられる前記一般式(XV)で表される化合物は、式

【0061】

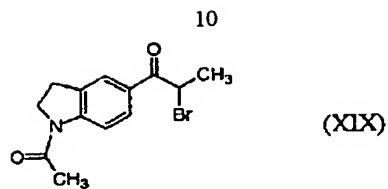
【化27】



【0062】で表される化合物と2-ブロモプロピオン酸ハライドとをルイス酸の存在下反応させるか同様の条件下プロピオン酸ハライドと反応させた後、例えば、三臭化水素酸ピロリドン等のブロム化剤を用いてブロム化することにより、式

【0063】

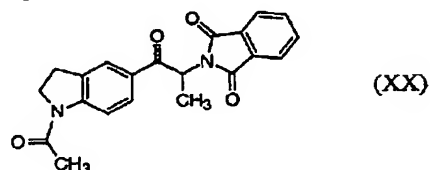
【化28】



【0064】で表される化合物を得、フタルイミドカリウムと反応させ、式

【0065】

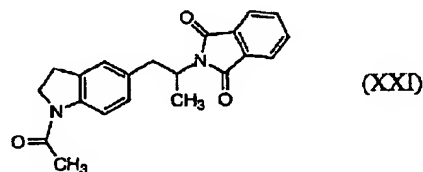
10 【化29】



【0066】で表される化合物とし、トリエチルシラン等の還元剤で還元することにより、式

【0067】

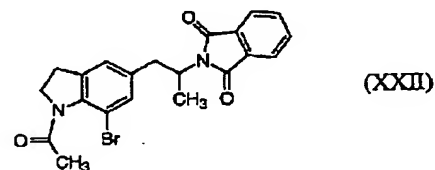
20 【化30】



【0068】で表される化合物に変換した後、N-ブロモスクシンイミド等のブロム化剤でブロム化して、式

【0069】

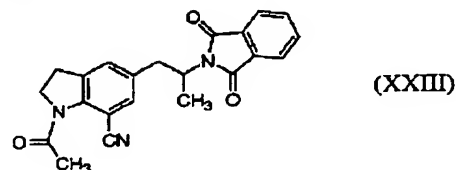
【化31】



【0070】で表される化合物を得、さらにシアン化銅を用いて反応を行い、式

【0071】

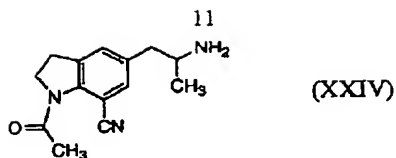
【化32】



【0072】で表される化合物を得た後、ヒドラジニー水和物で処理し、式

【0073】

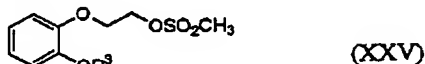
【化33】



【0074】で表される化合物に変換し、次いで、一般式

【0075】

【化34】



【0076】(式中のR³は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物と反応させることにより製造することができる。

【0077】上記製造方法において用いられる前記一般式(III)、(VII)、(VIII)、(XII)および(XVII)で表される化合物は、市販品として入手するか、公知の方法により製造することができる。

【0078】上記製造方法において用いられる前記一般式(XXV)で表される化合物は、市販品または相当するメチルエーテル誘導体を例えば、三臭化ホウ素等により分解することにより得られる、一般式

【0079】

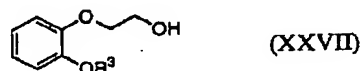
【化35】



【0080】(式中のR³は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を2-クロロエタノールまたは2-プロモエタノールと反応させ、一般式

【0081】

【化36】



【0082】(式中のR³は前記と同じ意味をもつ)で表される化合物を得、次いで、メタンスルホンクロリドと反応させることにより製造することができる。

【0083】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、北田真一郎らの試験(J. Smooth Muscle Res., 27(4), 254 (1991))に準拠した方法で実施した、ラットを用いたin vivoの試験において、概ね0.9~5 μg/kgの用量でフェニレフリン(30 μg/kg)による尿道の収縮から生じる尿道内圧の上昇を50%阻害する活性を示した。例えば、(R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミドは1.8 μg/kgで、5-[7

12

-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]ペンタン酸エチルは1.4 μg/kgで、4-[5-[2-[2-(2-ブトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチルは3.5 μg/kgで、4-[5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチルは1.4 μg/kgで、4-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチルは0.97 μg/kgで、(R)-4-[7-(N, N-ジメチルカルバモイル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチルは1.2 μg/kgでそれぞれ50%阻害活性を示した。同様に、現在排尿困難症の治療に使用されている塩酸プラゾシンについて試験を行った結果、4.0 μg/kgで同様の効果が確認された。

【0084】被検化合物を大腿静脈から静脈内投与したラットにおける通常行われるin vivoでの血圧測定試験において、塩酸プラゾシンが2 μg/kg程度で10%血圧降下作用を示したのに対し、本発明の化合物は約5~110 μg/kgで10%血圧降下作用を示した。例えば、(R)-1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミドは18 μg/kg程度で、5-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]ペンタン酸エチルは44 μg/kg程度で、4-[5-[2-[2-(2-ブトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチルは109 μg/kg程度で、4-[5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチルは45 μg/kg程度で、4-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチルは20 μg/kg程度で、(R)-4-[7-(N, N-ジメチルカルバモイル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチルは26 μg/kg程度でそれぞれ同様の作用を示した。このように、本発明の化合物は、強力な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、一般的に尿道内圧を低下させる作用に比して、血圧降下に及ぼす影響が軽微であり、尿道平滑筋収縮抑制作用を発現する投与量での血圧降下作用は極めて緩和である。例えば、塩酸プラゾシンと比較した場合、尿道平滑筋に対



する作用は血管に対して数倍以上の良好な選択性を示し、中には10倍ないし30倍以上の卓越した選択性を示す化合物もあり、強力な血圧低下または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として非常に有用な化合物である。

【0085】本発明の前記一般式(I)で表される化合物は少なくとも1個の不斉炭素有しており、それぞれの不斉炭素において(R)配置および(S)配置の2つの立体配置が存在するが、本発明においてはいずれの配置の化合物を使用してもよく、またそれらの混合物を使用してもよい。

【0086】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、相当する光学活性体は、出発原料として光学活性体を用いて反応させるか、製造工程の途中で適宜常法に従い光学分割し、その後得られた光学活性体を用いて同様にして反応させるか、または最終工程で相当するラセミ体を常法に従い光学分割することにより製造することができる。例えば、前記一般式(XV)で表される化合物を常法に従い、例えば、(-)または(+)-マンデル酸等を用いて光学分割することにより、その光学活性体を分離し、以後得られた光学活性体を用いて同様に反応させることにより、本発明の前記一般式

(I)で表される化合物の光学活性体を製造することができる。

【0087】本発明の前記一般式(I)で表される化合物のうち、不飽和結合を有するものには、EおよびZの幾何学異性が存在するが、本発明においてはいずれを使用してもよい。

【0088】本発明の前記一般式(I)で表される化合物において、尿道内圧低下作用に比して血圧低下作用が緩和である、すなわち、尿道平滑筋に対する選択性の高い化合物が好ましい。

【0089】本発明の化合物が有する置換基として、置換基Rにおいては脂肪族アシル基、ヒドロキシアルキル基、置換基として低級アルコキシ基、モノ低級アルキル置換カルバモイル基または低級アルコキシカルボニル基を有する低級アルキル基が好ましく、置換基R<sup>3</sup>においてはエチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基等の1個ないしそれ以上のハロゲン原子を有していてもよい炭素数2~4のアルキル基が好ましく、具体的には、1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミド、5-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]ペンタン酸エチル、4-[5-[2-[2-(2-ブトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[5-[2-[2-(2-イソ

ロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[7-(N, N-ジメチルカルバモイル)-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチル、1-(3-ヒドロキシプロピル)-N, N-ジメチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]-7-インドールカルボキサミド、4-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]-N-メチル酪酸アミド、5-[2-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-1-(2-メトキシエチル)インドール-7-カルボキサミド、1-ブチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミド等を挙げることができる。

【0090】さらに、置換基Rが3-エトキシカルボニルプロピル基、4-エトキシカルボニルブチル基または3-ヒドロキシプロピル基である化合物が特に好ましく、そのような化合物としては、例えば、1-(3-ヒドロキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミド、5-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]ペンタン酸エチル、4-[5-[2-[2-(2-ブトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-(N-メチルカルバモイル)インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[7-カルバモイル-5-[2-[2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチル、4-[7-(N, N-ジメチルカルバモイル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-1-イル]酪酸エチル等を挙げることができる。

【0091】本発明の前記一般式(I)で表されるインドール誘導体は、常法に従い、薬理学的に許容される塩とすることができる。

【0092】薬理学的に許容される塩としては、例え

ば、カルボキシ基を有する化合物はナトリウム、カリウム、カルシウム等のような無機塩基との塩、モルホリン、ピペリジンなどの有機アミンとの塩に変換することができる。また、本発明の化合物は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、2, 4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2, 4, 6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、(-)-カンファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-ブタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等との酸付加塩に変換することができる。これらの薬理学的に許容される塩もフリー体と同様に選択的な尿道平滑筋収縮抑制作用を有し、強力な血圧低下作用または起立性低血圧を惹起することのない排尿困難治療剤として有用である。

【0093】本発明の前記一般式(I)で表されるインドール誘導体およびその塩を実際の治療に用いる場合、適当な医薬品組成物、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤などとして経口的あるいは非経口的に投与される。これらの医薬品組成物は一般の調剤において行われる製剤学的方法により調製することができる。

【0094】その投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合などによって適宜決定されるが、経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.5~500 mg、非経口投与の場合、概ね成人1日当たり0.05~100 mgの範囲内で投与される。

#### 【0095】

【実施例】本発明の内容を以下の参考例および実施例でさらに詳細に説明する。なお、各参考例および実施例中の化合物の融点はすべて未補正である。

#### 【0096】参考例 1

1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル  
1, 2-ジクロロエタン 500mlに塩化アルミニウム 200 gを懸濁した液に、0℃攪拌下2-ブロモプロピオニルブロミド 140.3 gを加えた後、30分攪拌した。この反応液に0℃攪拌下1-アセチルインドリン 80 gを1, 2-ジクロロエタン 500mlに溶かした溶液を1時間かけて滴下後、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水 2000 mlに注ぎ、30分攪拌後有機層を分取した。水層を塩化メチレン 500mlで2回抽出後、先の有機層と合わせ2N 塩酸 500mlで2回、水 500mlで2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 500mlで2回、水 500mlで1回順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留結晶に酢酸エチル250mlを加え結晶を細かくしたのち、ヘキサン 250mlを加え、ろ取後乾燥し、融点 140~142℃の1-アセチル-5-(2-ブロモプロピオニル)インドリン131.7 gを得た。

【0097】IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1675, 1660  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.89(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.27(3H, s), 3.26(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.14(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.27(1H, q,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.87(1H, s), 7.89(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.26(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

【0098】N, N-ジメチルホルムアミド 1700 mlに1-アセチル-5-(2-ブロモプロピオニル)インドリン 260 g及びフタルイミドカリウム 163gを加え、攪拌下100℃で40分間反応させた。反応液を水 5000mlに注ぎ、析出する白色結晶をろ取し、水 1000 mlで洗ったのち乾燥し、融点 207~210℃の1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピオニル)インドリン 273.6 gを得た。

【0099】IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1778, 1708, 1666  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.71(3H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.21(3H, s), 3.15-3.25(2H, m), 4.07(2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 5.61(2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 7.63(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.65-7.70(2H, m), 7.75-7.85(2H, m), 8.13(1H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ )

【0100】トリフルオロ酢酸 818 gに1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピオニル)インドリン 260 gを溶かした溶液に、氷冷攪拌下トリエチルシラン 192 gを加えた。この混合物を50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮したのち、残留物を氷水 1500 ml中に攪拌下注ぎ、更に酢酸エチル 250 mlを加えた。更にヘキサン 1000 mlを加えると白濁し始めたのち結晶が析出した。この混合物を20分間攪拌後、結晶をろ取し、ヘキサン 500mlで洗ったのち減圧乾燥し、融点 204~207℃の1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン 229.7gを得た。

【0101】IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1708, 1659  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.51(3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.17(3H, s), 2.90-3.20(3H, m), 3.29(1H, dd,  $J=13.8, 9.4\text{Hz}$ ), 3.99(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.50-4.70(1H, m), 6.96(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.02(1H, s), 7.60-7.85(4H, m), 8.00(1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

【0102】N, N-ジメチルホルムアミド 3100mlに1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン 218 gを懸濁したのち、N-ブロムスクシンイミド145.0gを加え攪拌下に50℃で1時間反応させた。反応液に攪拌下亜硫酸ナトリウム 7水和物 55.5gの水 560ml溶液を加えた。この混合物を氷水4000mlに攪拌下ゆっくり注ぎ、析出した白色結晶をろ取後、水 1000mlで2回洗ったのち、減圧乾燥し、融点 178~182℃の1-アセチル-7-ブロモ-5-(2-フタルイミドプロピル)インドリン 228.7 gを得た。

【0103】IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1701, 1673  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.51(3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.23(3H, s), 2.90-3.00(2H, m), 3.05(1H, dd,  $J=13.9, 7.1\text{Hz}$ ), 3.26(1H, dd,  $J=13.9, 8.9\text{Hz}$ ), 4.10(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 4.55-4.65(1H, m), 7.04(1H, s), 7.21(1H, s), 7.65-7.85(4H, m)

【0104】N, N-ジメチルホルムアミド 1200ml に 1-アセチル-7-ブロモ-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン 215g を懸濁した後、シアン化銅 49.6gを加え攪拌下に70℃で40分間反応させた。反応液を28%水酸化アンモニウム 177g、29%塩化アンモニウム水溶液 8800ml 及び塩化メチレン 2000ml の混液に攪拌下に注ぎ、4時間激しく攪拌後、不溶物をろ去し有機層を分取した。得られた有機層を飽和食塩水 500mlで洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留結晶に酢酸エチル 300mlを加え攪拌した後、ヘキサン250mlを加え結晶をろ取後、メタノール 300mlで洗い減圧下に乾燥し、融点 207~209℃の1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン-7-カルボニトリル 127.8 gを得た。

【0105】IR (KBr):  $\nu_{\text{CN}}$  2228  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1707, 1673  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.52(3H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 2.27(3H, s), 3.00-3.15(3H, m), 3.35(1H, dd,  $J=13.9, 9.4\text{Hz}$ ), 4.09(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.50-4.70(1H, m), 7.27(1H, s), 7.28(1H, s), 7.65-7.85(4H, m)

【0106】メタノール 630mlに1-アセチル-5-(2-フタルイミドプロピル) インドリン-7-カルボニトリル 50.0gを懸濁したのち、ヒドラジン1水和物 20.1gを加えた。この混合物を攪拌下3時間加熱還流し、冷却後イソプロパノール 500mlを加え析出結晶をセライトを用いてろ去した。結晶をイソプロパノール 500mlで2回洗い、ろ液を合わせ減圧下に濃縮した。残留物にイソプロパノール 300mlを加え不溶物をセライトを用いてろ去し、不溶物をイソプロパノール 300mlで洗ったのち、ろ液を合わせ減圧下に濃縮した。次いで、残留物に塩化メチレン 300mlを加え不溶物をセライトを用いてろ去し、不溶物を塩化メチレン 100mlで洗った。ろ液を合わせ減圧下に濃縮後、更に残留物にトルエン 300mlを加え減圧下に濃縮乾固した。残留物を室温減圧下に15時間乾燥し、融点 94~96℃の1-アセチル-5-(2-アミノプロピル) インドリン-7-カルボニトリル 32.4 gを得た。

【0107】IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3375  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{CN}}$  2220  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1670  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.11(3H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 2.32(3H, s), 2.51(1H, d,  $J=13.4, 7.9\text{Hz}$ ), 2.67(1H, dd,  $J=13.4, 5.4\text{Hz}$ ), 3.05-3.25(3H, m), 4.15(2H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.25(1H, s), 7.30 (1H, s)

# 【0108】参考例 2

メタンスルホン酸2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ〕エチル

2-メトキシフェノール 93.1g、1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヨードエタン 105.0g 及び炭酸カリウム 103.6g をN, N-ジメチルホルムアミド 1000ml中に加え、130℃攪拌下に22時間反応させた。反応液に室温攪拌下水 1000ml を加えトルエン1000 ml で3回抽出後、有機層を2N 水酸化ナトリウム水溶液 500mlで2回、水 500mlで2回順次洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を減圧蒸留し、沸点 89~93℃/13mmHg、淡黄色の1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼン82.7 gを得た。

【0109】NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 3.86(3H, s), 4.38(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.85-7.10(4H, m)

【0110】1-メトキシ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) ベンゼン 112g を塩化メチレン 230ml に溶かし、氷冷攪拌下に三臭化ホウ素 62ml と塩化メチレン110mlの混液を2時間かけて滴下後1時間反応させた。反応液を氷水 1000ml にゆっくり注ぎ炭酸水素ナトリウム約 160 gで中和後、不溶物をろ去し、ろ液を酢酸エチル 1000ml で3回抽出後、水 500 ml で2回洗い無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点49~50℃の2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノール 100.5g を得た。

【0111】IR (KBr):  $\nu_{\text{OH}}$  3310  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 4.41(2H, q,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 5.52(1H, s), 6.80-6.90(2H, m), 6.95-7.00(2H, m)

【0112】2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノール 100.5g をエタノール210mlに溶かした溶液に室温攪拌下に炭酸カリウム 188g 及び2-クロロエタノール 55ml を加えた。この混合物を攪拌下50℃で19時間反応させた。反応液に室温攪拌下水 1000ml を加え酢酸エチル 1000ml で2回抽出した。有機層を水 500mlで2回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物を減圧蒸留し、沸点85~87℃/0.1mmHg、無色の2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ〕エタノール 115g を得た。

【0113】IR (neat):  $\nu_{\text{OH}}$  3400  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 2.32(1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.90-4.25(4H, m), 4.39(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.90-7.15(4H, m)

【0114】2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ〕エタノール115g を塩化メチレン 440 ml に溶かした溶液に、氷冷攪拌下トリエチルアミン74.6mlを加え、次いでメタンスルホンクロリド 3

9. 6ml の塩化メチレン 50ml 溶液を30分かけて滴下した。反応液を室温で2時間攪拌後、塩化メチレン 300ml と水 1000ml を加え、有機層を分取した。この有機層を 1N 塩酸 200 ml、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 200 ml 及び水 200 ml で順次洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物にヘキサン 500 ml を加え、結晶化させ、融点 40.5 ~ 42.0°C のメタンスルホン酸 2-〔2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル 145 g を得た。

【O 1 1 5】 IR (KBr):  $\nu$  SO<sub>2</sub> 1355, 1130 cm<sup>-1</sup> 10  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)

$\delta$ : 3.11 (3H, s), 4.20–4.30 (2H, m), 4.38 (2H, q,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 4.55–4.65 (2H, m), 6.90–7.10 (4H, m)

【0116】参考例 3

1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-(2-アミノプロピル)インドリン-7-カルボニトリル 18.85 gとメタンスルホン酸 2-[2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチル 24.34g をエタノール 155ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 7.81g を加え 24 時間加熱還流させた。反応液に水 1 l を加えジエチルエーテルで抽出したのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=10/1)で精製し、融点 64~65℃ の 1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 23.48g を得た。

【0117】 IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  2931  $\text{cm}^{-1}$

 $\nu \text{CN} \quad 2221 \text{ cm}^{-1}$  $\nu \text{ C}=\text{O} \quad 1673 \text{ cm}^{-1}$ 

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

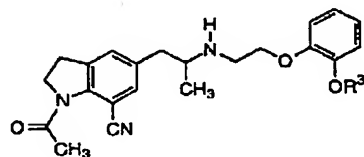
$\delta$ : 1.06(3H, d,  $J=6.4$ Hz), 2.31(3H, s), 2.56(1H, d,  $J=13.2$ , 6.9Hz), 2.75(1H, dd,  $J=13.2$ , 6.4Hz), 2.90-3.20(5H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.33(2H, q,  $J=8.4$ Hz), 6.80-7.20(4H, m), 7.24(1H, s), 7.30(1H, s)

【0118】参考例 4

参考例 3 と同様にして表の化合物を製造した。

【 0 1 . 1 9 】

【化37】



【 0 1 2 0 】

【表 1】

R <sup>a</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
エチル	2224 (CN) 1676 (C=O)		1.14(3H, d, J=6.0Hz), 1.42(3H, t, J=6.9Hz), 2.31(3H, s), 2.55-2.70(1H, m), 2.90-3.20(6H, m), 4.00-4.20(6H, m), 6.85-6.95(4H, m), 7.30(2H, br s)
ブチル	3330 (NH) 2223 (CN) 1679 (C=O)		0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.04(3H, d, J=6.3Hz), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.54(1H, dd, J=13.5, 7.2Hz), 2.78(1H, dd, J=13.5, 5.9Hz), 2.90-3.10(5H, m), 3.98(2H, t, J=6.5Hz), 4.05-4.15(4H, m), 6.85-6.95(4H, m), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)
イソプロピル	3320 (NH) 2223 (CN) 1680 (C=O)		1.05(3H, d, J=6.3Hz), 1.31(6H, d, J=6.1Hz), 2.31(3H, s), 2.55(1H, dd, J=13.5, 7.1Hz), 2.77(1H, dd, J=13.5, 6.0Hz), 2.90-3.10(5H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.43(1H, sept, J=6.1Hz), 6.85-6.95(4H, m), 7.24(1H, s), 7.29(1H, s)

体三セは合場の載無が標の度光旋比(注)

【0121】参考例 5

(R) - (-) - 1 - アセチル - 5 - [ 2 - [ 2 - [ 2 - ( 2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボニトリル

(±) - 1 - アセチル - 5 - [ 2 - [ 2 - [ 2 - ( 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] エチルアミノ ] プロピル ] インドリン - 7 - カルボニトリル 4.46g をエタノール 20 ml に溶かし、( + ) - マンデル酸 1.52g を加え室温で放置後、析出結晶をろ取した。得られた結晶をメタノール - エタノール ( 35ml / 35ml ) 、メタノール - エタノール ( 28ml / 14ml ) 、メタノール ( 15ml ) 、メタノール ( 13ml ) より順次再結晶し、( R ) - ( - ) - 1 - アセチル - 5 - [ 2 - [ 2 - [ 2 - ( 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ] エチルアミノ ] プロピル ] インドリン - 7 - カルボニトリルと

(+) -マンデル酸の塩 740mgを得た。この塩を、酢酸エチル 50 mlと10%炭酸ナトリウム水溶液 50 mlの混液に加え、室温で2時間反応させた。反応液を酢酸エチルで抽出し、10%炭酸ナトリウム水溶液および水で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点57~59℃の(R) - (-) -1-アセチル-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 494 mgを得た。

【0122】比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} - 21.3^\circ$  (c=1.0 10, MeOH)

【0123】この物のNMRは参考例3で得られた化合物と完全に一致した。

#### 【0124】参考例 6

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-[2-[2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 200 mgを乾燥塩化メチレン 2 mlに溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル 160 mgを加え室温で2時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム/酢酸エチル=4/1)で精製し、油状の1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 167mgを得た。

【0125】IR (neat):  $\nu_{\text{CN}} 2225 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} 1685 \text{ cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

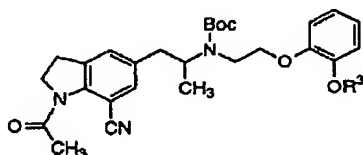
$\delta$ : 1.26(3H, d, J=6.4Hz), 1.43(12H, br s), 2.31(3H, s), 2.65-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.40-3.55(2H, m), 3.85-4.25(7H, m), 6.75-6.95(4H, m), 7.15-7.30(2H, m)

#### 【0126】参考例 7

参考例6と同様にして表の化合物を製造した。

#### 【0127】

#### 【化38】



#### 【0128】

#### 【表2】

R <sup>3</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
イソプロピル	2224 (CN) 1685 (C=O)		1.27(3H, d, J=7.1Hz), 1.33(6H, d, J=6.1Hz), 1.42(9H, s), 2.30(3H, s), 2.60-2.80(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.49(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80-6.95(4H, m), 7.10-7.35(2H, m)
2,2,2-トリフルオロエチル	2228 (CN) 1680 (C=O)	-46.7° (c=1.10, MeOH)	1.27(3H, d, J=6.7Hz), 1.43(9H, s), 2.30(3H, s), 2.68(1H, dd, J=13.8, 6.6Hz), 2.80-3.15(3H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.85-4.20(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.3Hz), 6.80-7.40(6H, m)
ブチル	2244 (CN) 1685 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.26(3H, d, J=6.3Hz), 1.40-1.55(1H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.30(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.85-4.30(7H, m), 6.75-6.95(4H, m), 7.10-7.35(2H, m)

(注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

#### 【0129】参考例 8

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 167mgをエタノール 2.2mlに溶かし、5N 水酸化ナトリウム水溶液 1.1mlを加え、室温で2.5時間反応させた。反応液に酢酸を加えて中和した後、塩化メチレンで抽出し水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボニトリル 133mgを得た。

【0130】IR (neat):  $\nu_{\text{CN}} 2214 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{C=O}$  1686  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

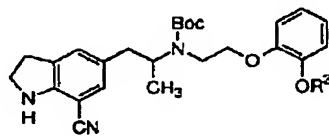
$\delta$ : 1.24(3H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 1.42(12H, br s), 2.55-2.65(1H, m), 2.70-2.90(1H, m), 3.02(2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.35-3.45(2H, m), 3.66(2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.80-4.25(5H, m), 4.32(1H, br s), 6.80-7.10(6H, m)

【0131】参考例 9

参考例 8 と同様にして表の化合物を製造した。

【0132】

【化 39】



【0133】

【表 3】

10

20

30

R <sup>3</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
イソプロピル	3348 (NH) 2208 (CN) 1672 (C=O)		1.24(3H, d, $J=6.4\text{Hz}$ ), 1.33(6H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.42(9H, s), 2.57(1H, dd, $J=13.7, 7.0\text{Hz}$ ), 2.75-2.90(1H, m), 3.01(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.85-4.25(3H, m), 4.48(1H, sept, $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.80-7.15(6H, m)
2,2,2-トリフルオロエチル	3360 (NH) 2200 (CN) 1665 (C=O)	-56.6° ( $c=1.14$ , MeOH)	1.24(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.43(9H, s), 2.57(1H, dd, $J=13.8, 6.7\text{Hz}$ ), 2.70-2.95(1H, m), 3.01(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.80-7.15(6H, m)
ブチル	3345 (NH) 2215 (CN) 1673 (C=O)		0.96(3H, t, $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.23(3H, d, $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.40-1.60(1H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.57(1H, dd, $J=13.7, 7.0\text{Hz}$ ), 2.75-2.95(1H, m), 3.01(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.30-3.55(2H, m), 3.66(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.85-4.35(6H, m), 6.80-7.15(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0134】参考例 10

5- [2- [N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド

5- [2- [N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボニトリル 120mgをジメチルスルホキシド 2.5mlに溶かし、30%過酸化水素水 0.26 mlを加え室温で15分間攪拌したのち5N 水酸化ナトリウム水溶液 0.26 mlを加え、室温で 1.5時間反応させた。反応液に酢酸を加え水で希釈し酢酸エチルで抽出し飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で洗ったのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、油状の5- [2- [N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ) エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド 127mgを得た。

25

【0135】 IR (neat):  $\nu_{\text{C=O}}$  1687, 1659  $\text{cm}^{-1}$   
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

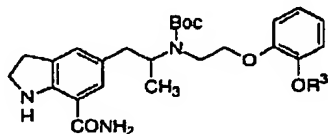
$\delta$ : 1.28(3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.36(3H, s), 1.41(9H, s), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-2.90(1H, m), 2.95-3.00(2H, m), 3.40-3.50(2H, m), 3.65(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.90-4.00(1H, m), 4.05-4.15(4H, m), 5.20-6.10(2H, m), 6.24(1H, br s), 6.80-7.05(6H, m)

【0136】 参考例 11

参考例10と同様にして表の化合物を製造した。

【0137】

【化40】



【0138】

【表4】

10

20

30

R <sup>2</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
イソプロピル	3417 (NH) 3350 (NH) 1686 (C=O) 1656 (C=O)		1.20-1.45(18H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.83(1H, dd, $J=14.0, 8.9\text{Hz}$ ), 2.90-3.05(2H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.64(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.85-4.40(3H, m), 4.48(1H, sept, $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.60(1H, br), 6.24(1H, br s), 6.75-7.05(6H, m)
2,2,2-トリフルオロエチル	3423 (NH) 1658 (C=O)	-38.1° ( $c=1.15$ , MeOH)	1.25(3H, br s), 1.41(9H, s), 2.45-3.10(4H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.65(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.80-4.15(3H, m), 4.36(2H, q, $J=8.4\text{Hz}$ ), 5.50(1H, br s), 6.20(1H, br s), 6.80-7.30(6H, m)
ブチル	3414 (NH) 1688 (C=O) 1656 (C=O)		0.96(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.20-1.30(3H, m), 1.40(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.84(1H, dd, $J=14.0, 8.9\text{Hz}$ ), 2.90-3.00(2H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.64(2H, t, $J=8.5\text{Hz}$ ), 3.85-4.40(5H, m), 5.60(1H, br), 6.30(1H, br), 6.75-7.05(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0139】 参考例 12

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド

40 5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 50 mgを乾燥塩化メチレン 1 mlに溶かし、トリエチルアミン 21 mgと無水酢酸 21 mgを加え、室温で 3.5時間反応させた。反応液に水を加え塩化メチレンで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、アモルファスの1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド40 mgを得た。

50

27

【0140】 IR (KBr):  $\nu$  NH 3340  $\text{cm}^{-1}$  $\nu$  C=O 1678  $\text{cm}^{-1}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

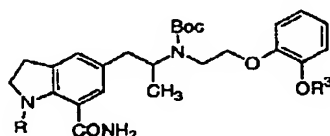
$\delta$ : 1.20-1.30(3H, m), 1.41(12H, br s), 2.22(3H, s), 2.65-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.95-4.15(7H, m), 5.40-6.00(2H, m), 6.85-7.25(6H, m)

【0141】 参考例 13

参考例 12 と同様にアシル化して表の化合物を製造した。

【0142】

【化 41】



【0143】

【表 5】

10

20

30

R	R <sup>3</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 [ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
ブチリル	2,2,2-トリ フルオロエ チル	3428 (NH) 3358 (NH) 1680 (C=O)	-39.8° (c=1.22, MeOH)	0.99(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 1.70-1.85(2H, m), 2.43(2H, t, J=7.3Hz), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.10(3H, m), 3.30-3.60(3H, m), 3.80-4.20(4H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 5.60(2H, br s), 6.80-7.25(6H, m)
アセチル	イソプロピ ル	3435 (NH) 1688 (C=O) 1663 (C=O)		1.20-1.35(9H, m), 1.41(9H, s), 2.22(3H, s), 2.65-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.60(2H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)
アセチル	ブチル	3415 (NH) 1673 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.30(3H, m), 1.41(9H, s), 1.45-1.55(2H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.22(3H, s), 2.60-2.75(1H, m), 2.90-3.10(3H, m), 3.35-3.55(2H, m), 3.85-4.40(7H, m), 5.55(1H, br), 5.70(1H, br), 6.80-6.95(4H, m), 7.05-7.25(2H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0144】 参考例 14

8-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-5,6-ジヒドロ-3-メチルピロロ[3,2,1-ij]キナゾリン-1-オン

40 1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 1.32 g をエタノール 13ml に溶かし、炭酸カリウム 0.35 g を加え 60°C で 2 時間反応させた。反応液に水 60ml を加え、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、融点 203~205°C の 8-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-5,6-ジヒドロ-3-メチルピロロ[3,2,1-ij]キナゾリン-1-オン 1.15 g を得た。

50



29

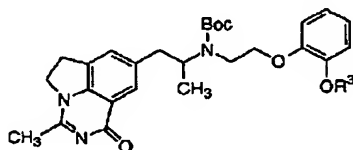
【0145】IR (KBr):  $\nu_{C=O}$  1694, 1623  $\text{cm}^{-1}$   
NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$ : 1.20-1.55(15H, m), 2.47(3H, s), 2.70-2.95(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.25-3.60(4H, m), 3.85-4.45(7H, m), 6.70-6.95(4H, m), 7.20-7.80 (2H, m)

【0146】参考例 15

参考例14と同様にして表の化合物を製造した。

【0147】

【化42】



【0148】

【表6】

10

20

30

R <sup>2</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 ( $[\alpha]_D^{25}$ )	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
イソプロピル	1692 (C=O) 1626 (C=O)		1.20-1.40(9H, m), 1.41(9H, s), 2.48(3H, s), 2.75-2.90(1H, m), 3.00-3.15(1H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.85-4.30(3H, m), 4.38(2H, t, J=7.8Hz), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 6.85-6.95(4H, m), 7.25-7.50(1H, m), 7.65-7.80(1H, m)
ブチル	1694 (C=O) 1628 (C=O)		0.95(3H, t, J=7.3Hz), 1.20-1.60(14H, m), 1.65-1.85(2H, m), 2.48(3H, s), 2.80-2.95(1H, m), 3.00-3.20(1H, m), 3.25-3.60(4H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.37(2H, t, J=7.6Hz), 6.75-6.95(4H, m), 7.20-7.45(1H, m), 7.65-7.80(1H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0149】参考例 16

1-アセチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド

- 40 8-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-5,6-ジヒドロ-3-メチルピロロ[3,2,1-ij]キナゾリン-1-オン 1.07 gをN, N-ジメチルホルムアミド11mlに溶かし、ヨウ化メチル 0.24mlを加え、アルゴン雰囲気下70℃で2時間反応させた。反応液に水酸化ベンジルトリメチルアンモニウムメチルアルコール溶液(40%) 1.72mlを加え、室温で2時間攪拌した後、水50mlを加え酢酸エチルで抽出し水洗した後無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去
- 50 し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフ

31

イー（溶出溶媒：酢酸エチル／メタノール＝8／1）で精製し、アモルファスの1-アセチル-5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-2-（2-エトキシフェノキシ）エチルアミノ〕プロピル〕-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 0.89 gを得た。

【0150】IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3416  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1736, 1687, 1659  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

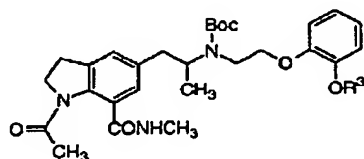
$\delta$ : 1.10-1.50 (15H, m), 2.19 (3H, s), 2.60-2.75 (1H, m), 2.85-3.10 (6H, m), 3.35-3.60 (2H, m), 3.85-4.40 (7 H, m), 5.80 (1H, br s), 6.88 (4H, s), 7.00-7.20 (2H, m)

【0151】参考例 17

参考例 16と同様にして表の化合物を製造した。

【0152】

【化43】



【0153】

【表7】

20

30

R <sup>3</sup>	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 ( $\alpha$ ) <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
イソプロピル	3441 (NH) 1658 (C=O)		1.25 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.32 (6H, d, J=6.1 Hz), 1.41 (9H, s), 2.18 (3H, s), 2.68 (1H, dd, J=13.5, 7.2 Hz), 2.90-3.05 (6H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 3.85-4.35 (5H, m), 4.48 (1H, sept, J=6.1 Hz), 5.78 (1H, br s), 6.80-6.95 (4H, m), 7.00-7.20 (2H, m)
ブチル	3329 (NH) 1677 (C=O) 1656 (C=O) 1660 (C=O)		0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.20-1.60 (14H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.60-2.75 (1H, m), 2.85-3.55 (2H, m), 3.85-4.40 (7H, m), 5.80 (1H, br s), 6.75-7.25 (6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0154】参考例 18

5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-2-（2-エトキシフェノキシ）エチルアミノ〕プロピル〕-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド

1-アセチル-5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-2-（2-エトキシフェノキシ）エチルアミノ〕プロピル〕-N-メチル-7-インドリンカルボキサミド 877mgをエタノール 8mlに溶かし、5N 水酸化ナトリウム 1.63mlを加え、60℃で 2.5時間反応させた。反応液に水50mlを加え酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン／酢酸エチル＝2／3）で精製し、アモルファスの5-〔2-〔N-tert-ブトキシカルボニル-2-（2-エトキシフェノキシ）エチルアミノ〕プロピル〕-N-メチル-7-インドリンカ

33

ルボキサミド 675mgを得た。

【0155】 IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3416  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1687, 1638  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.20-1.80(15H, m), 2.50-3.10(7H, m), 3.35-3.60(2H, m), 3.63(2H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.85-4.25(5H, m), 6.

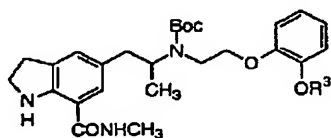
00-6.40(2H, m), 6.75-7.10(6H, m)

【0156】 参考例 19

参考例 18 と同様にして表の化合物を製造した。

【0157】

【化 4 4】



【0158】

【表 8】

10

20

30

R'	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
イソプロピル	3401 (NH) 1688 (C=O) 1640 (C=O)		1.20-1.45(18H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-3.05(6H, m), 3.30-3.55(2H, m), 3.62(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.85-4.40(3H, m), 4.49(1H, sept, $J=6.1\text{Hz}$ ), 6.05-6.30(2H, m), 6.75-7.05(6H, m)
ブチル	3406 (NH) 1687 (C=O) 1640 (C=O)		0.95-1.00(3H, m), 1.20-1.50(14H, m), 1.75-1.80(2H, m), 2.50-2.70(1H, m), 2.80-3.00(6H, m), 3.30-3.60(2H, m), 3.62(2H, t, $J=8.4\text{Hz}$ ), 3.75-4.45(5H, m), 6.00-6.25(2H, m), 6.75-7.05(6H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0159】 参考例 20

(R) - (-) - N, N-ジメチル-5-[2-[2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] -7-インドリンカルボキサミド

40 (R) - (-) - 1-ブチル-5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ) エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド 3.00gを濃塩酸 30 mlに溶かし、90℃で2時間反応させた。反応液を濃縮乾固した後、塩化メチレン 26 mlを加えて懸濁させ、トリエチルアミン3.68 ml, 1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.18 g、ジメチルアミン塩酸塩1.29 gを順次加え、室温で64時間反応させた。反応液をろ過し、ろ液に酢酸エチル100 mlを加え、水洗したのち無

50 水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去

35

し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：クロロホルム／メタノール＝10／1）で精製し、油状の（R）－（－）－N，N－ジメチル－5－〔2－〔2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕－7－インドリンカルボキサミド 2.13gを得た。

【0160】IR (neat):  $\nu_{\text{NH}}$  3389  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1628  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.06(3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.48(1H, dd,  $J=13.5, 7.0$  10 Hz), 2.68(1H, dd,  $J=13.5, 6.4\text{Hz}$ ), 2.85-3.15(11H, m), 3.57(2H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 4.00-4.15(2H, m), 4.33(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.80(1H, br s), 6.80(1H, s), 6.85-7.05(5H, m)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -15.2^\circ$  ( $c=1.10$ , MeOH)

【0161】参考例 21

（R）－（－）－5－〔2－〔N-tert-ブトキシカルボニル－2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕－N，N-ジメチル－7－インドリンカルボキサミド

（R）－（－）－N，N-ジメチル－5－〔2－〔2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕－7－インドリンカルボキサミド 2.12gを塩化メチレン20 ml に溶かし、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.22gの塩化メチレン 3ml溶液を加え、室温で13時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：酢酸エチル）で精製し、アモルファスの（R）－（－）－5－〔2－〔N-tert-ブトキシカルボニル－2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕－N，N-ジメチル－7－インドリンカルボキサミド 0.96gを得た。

【0162】IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3396  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1690, 1631  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.15-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 2.50-2.65(1H, m), 2.75-3.10(9H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.80-4.30(3H, m), 4.36(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.84(1H, br s), 6.70-7.05(6H, m)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -55.2^\circ$  ( $c=1.10$ , MeOH)

36

【0163】参考例 22

（R）－（－）－1－（3-ベンジルオキシプロピル）－5－〔2－〔N-tert-ブトキシカルボニル－2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕インドリン－7－カルボキサミド

（R）－（－）－5－〔2－〔N-tert-ブトキシカルボニル－2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕インドリン－7－カルボキサミド 179.3g、3-ベンジルオキシ－1-プロモプロパン 80.1gおよびN，N-ジイソプロピルエチルアミン 61.0ml の混合物をアルゴン気流下バス温 115℃で9時間加熱攪拌した。反応混合物に攪拌下酢酸エチル 550mlを加え30分間攪拌後、析出不溶物をろ去した。ろ液を飽和食塩水 700mlで洗ったのち、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、油状の（R）－（－）－1－（3-ベンジルオキシプロピル）－5－〔2－〔N-tert-ブトキシカルボニル－2－〔2－（2，2，2－トリフルオロエトキシ）フェノキシ〕エチルアミノ〕プロピル〕インドリン－7－カルボキサミド 235.3gを得た。

【0164】IR (neat):  $\nu_{\text{NH}}$  3350  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1675  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.15-1.30(3H, m), 1.40(9H, s), 1.80-1.95(2H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.75-3.00(3H, m), 3.14(2H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3.35-3.55(6H, m), 3.85-4.30(3H, m), 4.36(2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 4.47(2H, s), 5.48(1H, br s), 6.85-7.40(12H, m)

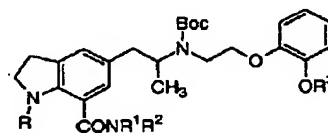
比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -39.2^\circ$  ( $c=1.25$ , MeOH)

【0165】参考例 23

参考例 22と同様にして表の化合物を製造した。

【0166】

【化45】



40 【0167】

【表9】

R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	アミノ	イソブ ロピル	3420 (NH) 3340 (NH) 1740 (C=O) 1680 (C=O)		1.20-1.45(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.34 (2H, t, J=7.3Hz), 2.55-2.70(1H, m), 2.75-3.10 (5H, m), 3.30-3.80(4H, m), 3.85-4.35(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 5.57(1H, br s), 6.80 -7.20(6H, m), 7.25-7.35(1H, m)
4-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	アミノ	イソブ ロピル	3439 (NH) 3352 (NH) 1734 (C=O) 1675 (C=O)		1.20-1.45(2H, m), 1.55-1.75(4H, m), 2.25- 2.40(2H, m), 2.55-2.70(1H, m), 2.75-3.10(5H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.48 (1H, sept, J=6.1Hz), 5.53(1H, br s), 6.80- 7.20(6H, m), 7.31(1H, br s)
3-メ シカルボ ニルプロ ピル	アミノ	イソブ ロピル	3430 (NH) 3350 (NH) 1750 (C=O) 1670 (C=O)		1.15-1.50(18H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.35 (2H, t, J=7.3Hz), 2.55-3.10(6H, m), 3.30-3.60 (4H, m), 3.67(3H, s), 3.80-4.20(3H, m), 4.40- 4.55(1H, m), 5.53(1H, br s), 6.80-7.20(6H, m), 7.29(1H, br s)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	エチル	3367 (NH) 1736 (C=O) 1680 (C=O) 1659 (C=O)		1.15-1.50(18H, m), 1.87(2H, quint, J=7.4Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.63(1H, dd, J=13.5, 6.4 Hz), 2.75-3.15(8H, m), 3.35-3.60(4H, m), 3.95-4.20(7H, m), 6.80-7.15(6H, m), 7.23(1H, s)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	イソブ ロピル	3354 (NH) 1736 (C=O) 1686 (C=O) 1655 (C=O)		1.15-1.45(21H, m), 1.80-1.95(2H, m), 2.32 (2H, t, J=7.4Hz), 2.55-2.65(1H, m), 2.75-3.05 (8H, m), 3.30-3.60(4H, m), 3.85-4.30(5H, m), 4.48(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80-7.10(6H, m), 7.23(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 (α) <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
3- エ チ ル ニ ピ ロ	メ チ ル ア ミ ノ	ブ チ ル	1733 (C=O) 1688 (C=O) 1662 (C=O)		0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.20-1.30(6H, m), 1.39(9H, s), 1.48(2H, sext, J=7.4Hz), 1.75-1.95(4H, m), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.62(1H, dd, J=13.5, 6.8Hz), 2.75-3.10(8H, m), 3.30-3.65(4H, m), 3.85-4.35(7H, m), 6.80-7.15(6H, m), 7.23(1H, s)
3- エ チ ル ニ ピ ロ	メ チ ル ア ミ ノ	2,2,2- トリ フル オ ロ エ チ ル	1734 (C=O) 1687 (C=O) 1684 (C=O)	-46.2° (c=1.07, MeOH)	1.15-1.30(6H, m), 1.42(9H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.32(2H, t, J=7.5Hz), 2.57(1H, dd, J=13.3, 6.6Hz), 2.70-3.60(15H, m), 3.80-4.25(5H, m), 4.36(2H, q, J=8.4Hz), 6.69(1H, br s), 6.80-7.10(5H, m)
3- エ チ ル ニ ピ ロ	メ チ ル ア ミ ノ	2,2,2- トリ フル オ ロ エ チ ル	1685 (C=O) 1638 (C=O)	-43.7° (c=1.00, MeOH)	1.15-1.30(3H, m), 1.42(9H, s), 1.75-1.90(2H, m), 2.56(1H, dd, J=13.3, 6.5Hz), 2.70-3.00(10H, m), 3.15-3.60(7H, m), 3.85-4.25(3H, m), 4.35(2H, q, J=8.4Hz), 4.49(2H, s), 6.69(1H, br s), 6.80-7.05(5H, m), 7.25-7.40(5H, m)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

## 【0169】参考例 24

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-1-(2-メトキシエチル)インドリン-7-カルボキサミド

5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 241mgとp-ニトロベンゼンスルホン酸2-メトキシエチル 523mgを1, 4-ジオキサソ 2.5ml に溶かし、ジシクロヘキサノ-18-クラウン-6 93mg と炭酸カリウム 346mgを加え、80℃で24時間反応させた。反応液に水10mlを加え、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製し、油状の5-[2-[N

-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-エトキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-1-(2-メトキシエチル)インドリン-7-カルボキサミド 184mgを得た。

【0170】IR (neat): νNH 3410, 3340 cm<sup>-1</sup>

νC=O 1676 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.10-1.55(15H, m), 2.55-3.10(4H, m), 3.15-3.75(11H, m), 3.85-4.35(5H, m), 5.51(1H, br s), 6.88(4

10 H, br s), 6.95-7.40(3H, m)

【0171】参考例 25

4-[5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-カルバモイルインドリン-1-イル]-N-メチル酪酸アミド

4-[5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-カルバモイルインドリン-1-イル]酪酸メチル 150mgを40%メチルアミンメタノール溶液 2mlに溶かし、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:塩化メチレン/ジエチルエーテル/メタノール=5/5/1)で精製し、油状の4-[5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-(2-イソプロポキシフェノキシ)エチルアミノ]プロピル]-7-カルバモイルインドリン-1-イル]-N-メチル酪酸アミド 135mgを得た。

【0172】IR (neat): νNH 3320 cm<sup>-1</sup>

νC=O 1660 cm<sup>-1</sup>

30 NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.10-1.50(18H, m), 1.80-2.00(2H, m), 2.22(2H, t, J=7.1Hz), 2.50-3.70(13H, m), 3.80-4.20(3H, m), 4.40-4.60(1H, m), 5.59(1H, br s), 6.13(1H, br s), 6.70-7.30(7H, m)

【0173】参考例 26

(R)-(R)-1-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド

(R)-(R)-1-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 235.3gをイソプロパノール 400mlに溶かした溶液に内温10℃以下で攪拌下に濃塩酸 420mlを50分間かけて滴下した。この反応液を内温20℃以下で3.5時間攪拌後、イオン交換水 5400mlを加え酢酸エチル 650mlで洗浄した。水層を炭酸ナトリウムで中和後、室温で一晩攪拌し、析出結晶をろ取乾燥した。ここに得られた粗結晶(結晶性粉末)を酢酸エチル 1400mlに溶かし活性炭

50

5.4g で処理した。溶媒を減圧下に留去後、残留物を酢酸エチル 530ml-ヘキサン 270mlより再結晶し、融点108~109℃の(R)-(-)-1-(3-ベンジルオキシプロピル)-5-[2-[2-[2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドリン-7-カルボキサミド 94.9gを得た。

【0174】IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3346  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1623  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.06(3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.80-1.95(2H, m), 2.51(1H, dd,  $J=13.5, 7.0\text{Hz}$ ), 2.72(1H, dd,  $J=13.5, 6.3\text{Hz}$ ), 2.90-3.20(7H, m), 3.44(2H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 3.51(2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.05-4.15(2H, m), 4.31(2H, q,  $J=8.4$

Hz), 4.48(2H, m), 5.42(1H, br s), 6.85-7.05(5H, m), 7.15-7.40(7H, m)

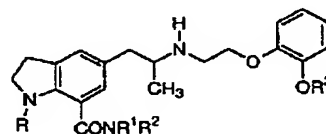
比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -13.8^\circ$  ( $c=0.97$ , MeOH)

【0175】参考例 27

参考例26と同様にして表の化合物を製造した。

【0176】

【化46】



【0177】

【表11】

R	NR¹R²	R³	IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	比旋光度 $[\alpha]_D^{25}$	NMR ( $\delta$ , $\text{CDCl}_3$ )
3-エチル シカル ニル	アミノ	イソブ ロピル	3315 (NH) 1737 (C=O) 1645 (C=O)		1.06(3H, d, $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.24(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.30(6H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.85-1.95(2H, m), 2.33(2H, t, $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.50(1H, dd, $J=13.5, 7.3\text{Hz}$ ), 2.75(1H, dd, $J=13.5, 6.0\text{Hz}$ ), 2.90-3.10(7H, m), 3.44(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.00-4.15(4H, m), 4.41(1H, br s), 5.68(1H, br s), 6.80-6.95(4H, m), 7.06(1H, s), 7.20(1H, br s), 7.35(1H, s)
4-エチル シカル ニル	アミノ	イソブ ロピル	3341 (NH) 3182 (NH) 1733 (C=O) 1671 (C=O)		1.07(3H, d, $J=6.3\text{Hz}$ ), 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.30(6H, d, $J=6.1\text{Hz}$ ), 1.55-1.70(4H, m), 2.31(2H, t, $J=7.0\text{Hz}$ ), 2.53(1H, dd, $J=13.5, 7.3\text{Hz}$ ), 2.76(1H, dd, $J=13.5, 6.1\text{Hz}$ ), 2.90-3.10(7H, m), 3.43(2H, t, $J=8.3\text{Hz}$ ), 4.05-4.20(4H, m), 4.42(1H, sept, $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.57(1H, br s), 6.80-6.95(4H, m), 7.05(1H, s), 7.20(1H, br s), 7.35(1H, s)
2-メチル シカル	アミノ	エチル	3310 (NH) 1645 (C=O)		1.08(3H, d, $J=6.0\text{Hz}$ ), 1.40(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.10(1H, br), 2.54(1H, dd, $J=13.1, 8.5\text{Hz}$ ), 2.80(1H, dd, $J=13.1, 6.5\text{Hz}$ ), 2.90-3.10(5H, m), 3.22(2H, t, $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.36(3H, s), 3.45-3.60(4H, m), 4.00-4.20(4H, m), 5.50(1H, br s), 6.80-7.00(4H, m), 7.08(1H, d, $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.38(1H, br s), 7.42(1H, d, $J=1.6\text{Hz}$ )

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0178】

【表12】

R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
3-エチル シカル ニル ピル	メチル アミノ	エチル	3452 (NH) 1736 (C=O) 1638 (C=O)		1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.38(3H, t, J=7.0Hz), 1.88(2H, quint, J=7.3 Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(1H, dd, J= 13.5, 7.2Hz), 2.73(1H, dd, J=13.5, 6.2Hz), 2.85-3.10(10H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 4.00 -4.20(6H, m), 6.80-7.20(6H, m), 7.29(1H, s)
3-エチル シカル ニル ピル	メチル アミノ	イソ ロピル	3315 (NH) 1733 (C=O) 1655 (C=O)		1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.29(6H, d, J=6.1Hz), 1.88(2H, quint, J=7.3 Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(1H, dd, J= 13.4, 7.2Hz), 2.73(1H, dd, J=13.4, 6.2Hz), 2.90-3.10(10H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 4.00 -4.20(4H, m), 4.41(1H, sept, J=6.1Hz), 6.80- 7.08(4H, m), 7.01(1H, s), 7.05-7.15(1H, m), 7.28(1H, s)
3-エチル シカル ニル ピル	メチル アミノ	ブチル	3297 (NH) 1729 (C=O) 1652 (C=O)		0.95(3H, t, J=7.4Hz), 1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.24(3H, t, J=7.2Hz), 1.48(2H, sext, J=7.4Hz), 1.76(2H, quint, J=7.1Hz), 1.88(2H, quint, J= 7.4Hz), 2.32(2H, t, J=7.3Hz), 2.51(1H, dd, J= 13.4, 7.3Hz), 2.76(1H, dd, J=13.4, 5.9Hz), 2.90-3.10(10H, m), 3.41(2H, t, J=8.3Hz), 3.96 (2H, t, J=6.6Hz), 4.05-4.20(4H, m), 6.80-6.95 (4H, m), 7.02(1H, s), 7.15(1H, s), 7.29(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

## 【0179】参考例 28

(R) - (-) - 4 - [7 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 5 - {2 - [2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル] インドリン-1-イル] 酪酸エチル

(R) - (-) - 4 - [5 - {2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル] - 7 - (N, N-ジメチルカルバモイル) インドリン-1-イル] 酪酸エチル 280mgを塩化メチレン 2mlに溶かし、トリフルオロ酢酸 0.7mlを加え、室温で5時間反応させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出し水洗したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー(溶出溶媒: クロロホルム/メタノール=20/1)で精製し、油状

の(R) - (-) - 4 - [7 - (N, N-ジメチルカルバモイル) - 5 - {2 - [2 - {2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ} プロピル] インドリン-1-イル] 酪酸エチル 216mgを得た。

【0180】IR (neat): νNH 3430 cm<sup>-1</sup>

νC=O 1735, 1637 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.25(3H, t, J=7.2Hz), 1.75-1.90(2H, m), 2.33(2H, t, J=7.5Hz), 2.40-2.50(1H, m), 2.60-2.75(1H, m), 2.85-3.60(15H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.34(2H, q, J=8.4Hz), 6.71(1H, s), 6.85-7.10(5H, m)

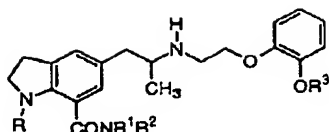
比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -11.1° (c=1.00, MeOH)

## 【0181】参考例 29

参考例 28と同様にして表の化合物を製造した。



【0182】  
【化47】



【0183】  
【表13】

R	NR¹R²	R³	IR (cm⁻¹)	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl₃)
3-ベンゾキプロピル	ジメチルアミノ	2,2-トリフルオロエチル	3441 (NH) 1630 (C=O)	-9.4° (c=0.98, MeOH)	1.05(3H, d, J=6.2Hz), 1.75-1.95(2H, m), 2.40-2.50(1H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.80-3.60(18H, m), 4.05-4.15(2H, m), 4.34(2H, q, J=8.4Hz), 4.50(2H, s), 6.72(1H, s), 6.85-7.05(5H, m), 7.25-7.40(5H, m)
3-(N-メチルカルバモイル)プロピル	アミノ	isonopropyl	3320 (NH) 1660 (C=O)		1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.28(6H, d, J=6.1Hz), 1.80-2.00(2H, m), 2.21(2H, t, J=7.1Hz), 2.53(1H, dd, J=13.6, 6.7Hz), 2.60-2.80(4H, m), 2.90-3.15(7H, m), 3.43(2H, t, J=8.3Hz), 4.00-4.15(2H, m), 4.41(1H, sept, J=6.1Hz), 5.71(1H, br s), 6.09(1H, br s), 6.80-7.10(6H, m), 7.20(1H, br s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0184】参考例 30

(R) - (-) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド

(R) - (-) - 1 - (3-ベンジルオキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロ

エトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド 70.9gをエタノール 560mlに溶かした溶液に氷冷撹拌下 1N 塩酸 292ml及び10%パラジウム炭素 7.1g を加え、水素気流下に3時間反応させた。触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮後、残留物にイオン交換水 1000ml を加え、酢酸エチル 250mlで洗浄した。水層を氷冷撹拌下に10%炭酸ナトリウム水溶液 250mlでpH8としたのち、室温で18時間撹拌した。析出結晶をろ取後、酢酸エチル 1000ml に溶かし、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去後、残留物を70℃で酢酸エチル 360mlに溶かした後、室温下に放置し、融点 107~108℃の (R) - (-) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド 52.1gを得た。

【0185】IR (KBr): νNH, OH 3388 cm⁻¹  
νNH 3202 cm⁻¹  
νC=O 1637 cm⁻¹

20 NMR (CDCl₃)

δ: 1.08(3H, d, J=6.2Hz), 1.75-1.85(2H, m), 2.53(1H, dd, J=13.6, 6.7Hz), 2.68(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.90-3.10(5H, m), 3.19(2H, t, J=6.7Hz), 3.41(2H, t, J=8.5Hz), 3.75(2H, t, J=5.6Hz), 4.05-4.15(2H, m), 4.30(2H, q, J=8.4Hz), 5.79(1H, br s), 6.65(1H, br s), 6.85-7.05(5H, m), 7.16(1H, s)

比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -14.0° (c=1.01, MeOH)

【0186】参考例 31

参考例30と同様にして以下の化合物を製造した。

30 (R) - (-) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - N, N-ジメチル-5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 7-インドリンカルボキサミド

【0187】IR (neat): νNH, OH 3416 cm⁻¹  
νC=O 1618 cm⁻¹

NMR (CDCl₃)

δ: 1.06(3H, d, J=6.2Hz), 1.70-1.80(2H, m), 2.47(1H, dd, J=13.5, 7.0Hz), 2.67(1H, dd, J=13.5, 6.2Hz), 2.85-3.80(18H, m), 4.05-4.20(2H, m), 4.33(2H, q, J=8.4Hz), 6.69(1H, s), 6.85-7.10(5H, m)

比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -12.6° (c=1.01, MeOH)

【0188】参考例 32

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドール-7-カルボキサミド

(R) - (-) - 5 - [2 - [N-tert-ブトキシカルボニル-2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド 300mgをメタノール 11ml に

47

溶かし、ギ酸アンモニウム 165mg と 10% パラジウム炭素 220mg を加え 3 時間加熱還流した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧下に濃縮し、残留物を塩化メチレンに溶かし、水洗した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去してアモルファスの (R) - (-) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドール - 7 - カルボキサミド 227mg を得た。

【0189】IR (KBr):  $\nu_{\text{NH}}$  3445, 3353  $\text{cm}^{-1}$   
 $\nu_{\text{C=O}}$  1666  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.20-1.45 (12H, m), 2.75-3.15 (2H, m), 3.30-3.60 (2H, m), 3.75-4.20 (3H, m), 4.35 (2H, q,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.49 (1H, s), 6.70-7.45 (6H, m), 7.61 (1H, s), 10.10 (1H, br s)

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -47.7^\circ$  ( $c=1.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

【0190】参考例 33

(R) - (-) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 1 - ブチリルインドール - 7 - カルボニトリル

(R) - (-) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドール - 7 - カルボキサミド 500mg、酪酸ナトリウム 13mg、無水酪酸 2.0ml の混合物を  $130^\circ\text{C}$  で 2 時間反応させた。反応液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン/酢酸エチル = 3/1) で精製し、油状の (R) - (-) - 5 - [2 - [N - t e r t - ブトキシカルボニル - 2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] - 1 - ブチリルインドール - 7 - カルボニトリル 77mg を得た。

【0191】IR (neat):  $\nu_{\text{CN}}$  2223  $\text{cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}}$  1727, 1686  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.09 (3H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 1.30 (3H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 1.41 (9H, s), 1.93 (2H, sext,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 2.75-3.60 (6H, m), 3.75-4.30 (3H, m), 4.36 (2H, q,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.60 (1H, br s), 6.75-7.05 (4H, m), 7.39 (1H, d,  $J=3.4\text{Hz}$ ), 7.50-7.70 (2H, m)

48

比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -60.0^\circ$  ( $c=0.98$ , MeOH)

【0192】実施例 1

(R) - (-) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドール - 7 - カルボキサミド

(R) - (-) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドール - 7 - カルボキサミド 3.51g とギ酸アンモニウム 2.08g をメタノール 140ml に溶かし、10% パラジウム炭素 2.78g を加え 3 時間加熱還流した。不溶物をろ去後ろ液を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 5/1) で精製し、油状の (R) - (-) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチルアミノ] プロピル] インドール - 7 - カルボキサミド 1.98g を得た。

【0193】IR (film):  $\nu_{\text{NH}}$  3346, 3184  $\text{cm}^{-1}$   
 $\nu_{\text{C=O}}$  1652  $\text{cm}^{-1}$

NMR ( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$ : 1.11 (3H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 1.90-2.10 (2H, m), 2.73 (1H, dd,  $J=13.6, 6.4\text{Hz}$ ), 2.82 (1H, dd,  $J=13.6, 6.9\text{Hz}$ ), 2.90-3.15 (3H, m), 3.52 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 4.00-4.25 (4H, m), 4.36 (2H, t,  $J=7.0\text{Hz}$ ), 6.23 (1H, br s), 6.34 (1H, br s), 6.48 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 6.80-7.05 (4H, m), 7.11 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )

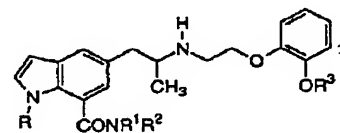
比旋光度:  $[\alpha]_D^{25} -14.9^\circ$  ( $c=1.10$ , MeOH)

【0194】実施例 2

実施例 1 と同様にして表の化合物を製造した。

【0195】

【化 48】



【0196】

【表 14】

R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
3-エトキ シカルボ ニル ピル	アミノ	イソブ ロピル	3351 (NH) 1730 (C=O) 1689 (C=O)		1.12(3H, d, J=6.2Hz), 1.15-1.30(9H, m), 1.95-2.19(2H, m), 2.22(2H, t, J=7.2Hz), 2.74(1H, dd, J=13.6, 6.5Hz), 2.87(1H, dd, J=13.6, 6.6Hz), 2.95-3.15(3H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.30-4.40(3H, m), 5.63(1H, br s), 6.20(1H, br s), 6.47(1H, d, J=3.2Hz), 6.75-6.90(4H, m), 7.09(1H, d, J=3.2Hz), 7.20(1H, s), 7.53(1H, s)
4-エトキ シカルボ ニル アチ ル	アミノ	イソブ ロピル	3341 (NH) 1731 (C=O) 1668 (C=O)		1.13(3H, d, J=6.2Hz), 1.15-1.25(9H, m), 1.50-1.80(4H, m), 2.26(2H, t, J=7.4Hz), 2.76(1H, dd, J=13.5, 6.4Hz), 2.88(1H, dd, J=13.5, 6.7Hz), 2.95-3.15(3H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.31(2H, t, J=7.3Hz), 4.36(1H, sept, J=6.1Hz), 5.59(1H, br s), 6.21(1H, br s), 8.46(1H, d, J=3.2Hz), 6.75-6.95(4H, m), 7.09(1H, d, J=3.2Hz), 7.20(1H, s), 7.53(1H, s)
2-メトキ シエチル	アミノ	エチル	3332 (NH) 3184 (NH) 1666 (C=O)		1.15(3H, d, J=6.3Hz), 1.28(3H, t, J=7.0Hz), 2.80(1H, dd, J=13.7, 6.4Hz), 2.89(1H, dd, J=13.7, 6.8Hz), 3.00-3.20(3H, m), 3.24(3H, s), 3.65(2H, t, J=5.3Hz), 3.95(2H, q, J=7.0Hz), 4.05-4.20(2H, m), 4.67(2H, t, J=5.3Hz), 5.68(1H, br s), 6.38(1H, br s), 6.47(1H, d, J=3.2Hz), 6.75-6.95(4H, m), 7.17(1H, d, J=3.2Hz), 7.22(1H, s), 7.53(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【0197】

【表15】

R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>20</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
3-(N-メ チルカル バモイル )プロピ ル	アミノ	イソブ ロピル	3318 (NH) 1659 (C=O)		1.15-1.30(9H, m), 2.00-2.20(4H, m), 2.62(3H, d, J=4.8Hz), 2.80-3.25(5H, m), 4.05-4.45(6H, m), 5.70(1H, br s), 5.76(1H, br s), 6.47(1H, d, J=3.2Hz), 6.60(1H, br s), 6.75-6.95(4H, m), 7.11(1H, d, J=3.2Hz), 7.21(1H, s), 7.52(1H, s)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	エチル	3307 (NH) 1732 (C=O) 1647 (C=O)		1.14(3H, d, J=6.3Hz), 1.20-1.25(6H, m), 1.99(2H, quint, J=7.4Hz), 2.22(2H, t, J=7.4Hz), 2.75(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.84(1H, dd, J=13.5, 6.7Hz), 2.94(3H, d, J=4.9Hz), 3.00-3.15(3H, m), 3.85-4.00(2H, m), 4.05-4.20(4H, m), 4.32(2H, t, J=7.4Hz), 6.15-6.25(1H, m), 6.45(1H, d, J=3.2Hz), 6.80-6.95(4H, m), 7.07(1H, d, J=3.2Hz), 7.08(1H, d, J=1.6Hz), 7.50(1H, d, J=1.6Hz)
3-エトキ シカルボ ニルプロ ピル	メチル アミノ	イソブ ロピル	3306 (NH) 1733 (C=O) 1648 (C=O)		1.05-1.20(9H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 2.00(2H, quint, J=7.0Hz), 2.23(2H, t, J=7.4Hz), 2.74(1H, dd, J=13.5, 6.3Hz), 2.83(1H, dd, J=13.5, 6.7Hz), 2.93(3H, d, J=4.9Hz), 3.00-3.15(3H, m), 4.00-4.20(4H, m), 4.25-4.40(3H, m), 6.20-6.30(1H, m), 6.45(1H, d, J=3.1Hz), 6.80-6.90(4H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.49(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

【表16】

R	NR <sup>1</sup> R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	IR (cm <sup>-1</sup> )	比旋光度 [α] <sub>D</sub> <sup>25</sup>	NMR (δ, CDCl <sub>3</sub> )
3-エチルプロ ピル	メチル アミ ノ	ブチル	3297 (NH) 1731 (C=O) 1649 (C=O)		0.87(3H, t, J=7.4Hz), 1.13(3H, d, J=6.3Hz), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.36(2H, sext, J=7.4Hz), 1.55-1.65(2H, m), 1.89(2H, quint, J=7.2Hz), 2.23(2H, t, J=7.4Hz), 2.76(1H, dd, J=13.5, 6.4 Hz), 2.87(1H, dd, J=13.5, 6.7Hz), 2.93(3H, d, J=4.9Hz), 3.00-3.15(3H, m), 3.87(2H, t, J=6.7 Hz), 4.00-4.20(4H, m), 4.32(2H, t, J=7.2Hz), 6.22(1H, br s), 6.45(1H, d, J=3.1Hz), 6.75- 7.00(4H, m), 7.05-7.10(2H, m), 7.50(1H, s)
3-ヒドロ キニル	ジメチ ルア ミ ノ	2,2,2- トリフ ロロ エチル	3420 (OH, NH) 1620 (C=O)	-5.6° (c=1.00, MeOH)	1.25-1.40(3H, m), 1.90-2.05(2H, m), 2.80- 3.05(5H, m), 3.18(3H, s), 3.20-3.60(5H, m), 4.10-4.20(2H, m), 4.25-4.45(4H, m), 6.48(1H, d, J=3.2Hz), 6.85-7.00(5H, m), 7.11(1H, d, J= 3.2Hz), 7.48(1H, br s)
3-エチルプロ ピル	ジメチ ルア ミ ノ	2,2,2- トリフ ロロ エチル	1733 (C=O) 1631 (C=O)	-10.4° (c=1.00, MeOH)	1.05-1.20(3H, m), 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.95- 2.05(2H, m), 2.20-2.30(2H, m), 2.60-3.20 (12H, m), 3.90-4.40(8H, m), 6.45(1H, d, J=3.2 Hz), 6.80-7.05(5H, m), 7.06(1H, d, J=3.2Hz), 7.45(1H, s)

注) 比旋光度の欄が無記載の場合はラセミ体

### 【0199】実施例 3

(R) - (-) - 1-ブチル-5-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミド

(R) - (-) - 5-[2-[N-tert-ブトキシカルボニル-2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]-1-ブチルインドール-7-カルボニトリル 70 mgをイソプロパノール 1mlに溶かし、濃塩酸 1mlを加え、室温で2時間反応させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲル中圧液体カラムクロマトグラフィー（溶出溶

媒：クロロホルム/メタノール=20/1）で精製し、油状の (R) - (-) - 1-ブチル-5-[2-[2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]エチルアミノ]プロピル]インドール-7-カルボキサミド 22mg を得た。

【0200】IR (neat): νNH 3453, 3301 cm<sup>-1</sup>  
νC=O 1701, 1672 cm<sup>-1</sup>

NMR (CDCl<sub>3</sub>)

δ: 1.04(3H, t, J=7.4Hz), 1.12(3H, d, J=6.0Hz), 1.70-1.85(2H, m), 2.70-3.20(7H, m), 4.00-4.30(4H, m), 6.50-6.60(1H, m), 6.80-7.05(4H, m), 7.25-7.40(2H, m), 7.72(1H, s), 8.65(1H, br s), 10.08(1H, br s)

比旋光度: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -26.8° (c=1.00, MeOH)

フロントページの続き

(72)発明者 小澤 基裕  
長野県松本市大字芳川平田271-1番地  
こまのいえA201号

(72)発明者 矢崎 敏和  
長野県南安曇郡穂高町有明5944-95  
(72)発明者 山岸 良一  
長野県松本市大字島内5003番地 フレグラ  
ンス希望A-101号

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**